

癫痫与睡眠障碍

宁泽淑 综述,张洁 审校

(湖南省儿童医院神经内科,湖南 长沙 410007)

[中图分类号] R742.1 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2009)05-0415-03

癫痫是一种常见的神经系统疾病,睡眠与癫痫发作的相互作用关系密切已被人们所认识^[1]。早在一个世纪前,人们在研究癫痫时就发现癫痫发作在时间分布上有一定的规律,特别是观察到癫痫发作易受睡眠觉醒周期的影响^[2]。近年来,从细胞和分子水平进行有关癫痫发病机制的大量研究中,已肯定癫痫的发作存在具有功能意义的昼夜生物节律性^[3]。借助多导生理参数睡眠监测(PSG)分析,发现睡眠与癫痫之间确有密切关系^[4]。随着这些研究的逐步进展,对二者关系的了解也越来越多。现将国内外近年来有关研究综述如下。

1 睡眠期对癫痫发作的影响

睡眠对癫痫的影响早在一个多世纪以前就受到研究者的关注。大脑的原始节律在睡眠和觉醒状态时有显著差异^[5],因此各类癫痫在睡眠的特定时期有选择的发作并不奇怪。生理学研究表明,人类有快速眼球转动(REM)及非快速眼球转动(NREM)两种睡眠状态。两种睡眠状态的生理机制完全不同,NREM期睡眠在生理上是以丘脑皮质传入冲动介导的大脑皮质弥散性同步化为特征,而神经元的同步化和过度兴奋是将癫痫发作间状态转化为发作状态的主要因素。因此,NREM睡眠对已高度兴奋的皮质有活化癫痫发作的倾向,换言之,有致惊厥作用。在REM睡眠期,丘脑皮质的同步化作用受到抑制,半球间冲动通过胼胝体的传播强度减弱,因此双侧同步性癫痫样放电衰减,使癫痫发作及发作间期放电受到抑制,REM是睡眠周期中最有效的抗癫痫状态。根据睡眠觉醒周期中癫痫发作的时间分布,将癫痫发作分为睡眠型、觉醒期型和弥散型三类^[6]。睡眠过程对癫痫发作及发作间期样放电

的影响已被临床及癫痫动物实验模型研究所证实^[7],这种影响与不同睡眠时期密切相关。Gowers等早在1885年就发现了睡眠和癫痫的关系,并且根据癫痫发作时间分为三类:夜间发作(21%)、白天发作(42%)和昼夜不定期发作(37%)。其中夜间发作的病人有两个好发时间段,一个是刚入睡时候,另外一个快觉醒时候。有文献报道了12例部分性癫痫患者,显示睡眠结构的破碎促进了癫痫患者夜间丛集性发作^[8]。目前多认为癫痫发作及发作间期样放电主要出现于NREM睡眠(约95%),尤其是II期(约61%),其次是I期(约20%)。同时,癫痫发作与发作间期样放电还与睡眠的深度有关,二者多发于NREM期,但较深睡眠容易引起发作间期样放电,较浅睡眠易引起癫痫发作;而REM期可抑制全面性癫痫发作^[9]。睡眠不足/剥夺,不仅促进癫痫发作且增加发作间期样放电频率,而这种影响与睡眠时相有明显的相关性^[10]。在少年肌阵挛癫痫中剥夺睡眠能显著增加脑电图的痫性放电^[11]。各种癫痫发作与睡眠-觉醒周期有密切关系,特发性全面性癫痫几乎仅出现于NREM睡眠期;大发作很少在REM睡眠期出现,几乎仅出现在NREM睡眠期;肌阵挛发作在自然睡眠或药物诱导睡眠中多发生于从睡眠向觉醒的过渡期;West综合征从睡眠中唤醒或入睡前为痉挛频发的时间;Lennox-Gastaut综合征可发生于睡眠、觉醒的任何时期;伴有中央、颞部棘波的儿童良性癫痫(BCECTS)多发生于睡眠中,深睡眠期最多见,但在REM期发作波出现率低;部分性发作继发全面性发作多在睡眠中或睡眠后立即出现,与REM睡眠期密切相关,觉醒期少见;部分发作不论是单纯部分发作还是复杂部分发作,多发生在白天觉醒状态;9%~11%颞叶癫痫,容易在睡眠中和睡眠后立即出现,与REM睡眠

[收稿日期]2008-06-20;[修回日期]2008-10-10

[作者简介]宁泽淑,女,大学,主治医师。主攻方向:儿童神经和睡眠疾病的研究。

密切相关,清晨觉醒期减少;61%额叶癫痫多发生于非快速眼动各期;慢波睡眠期持续性棘慢波癫痫在非快速眼动期有普遍而持续性棘慢波复合波发放,但在快速眼动期被抑制。

2 癫痫发作对睡眠的影响

有大量关于癫痫患者异常睡眠结构的研究报道,睡眠的破碎、总睡眠时间的减少、睡眠潜伏期的延长、快速眼动睡眠的减少、睡眠周期时间缩短等^[12],黄娟等^[13]对48名癫痫儿童及12名正常健康对照儿童进行PSG检查,按照癫痫发作类型、发作好发时间将患儿分为全面性癫痫组、局灶性癫痫组以及清醒发作组、睡眠发作组,评价各组患儿与健康对照儿童之间各项睡眠参数的差异,提示不同癫痫对儿童睡眠结构的影响不同。不论是白天或者夜间发作都对睡眠结构有明显影响,最常见的是睡眠潜伏期延长,觉醒次数和觉醒时间增加,睡眠效率降低,NREM的II期增加,较深的NREM睡眠减少,片断睡眠或快速眼动睡眠减少,睡眠阶段的转换次数增加。睡眠觉醒节律紊乱与癫痫存在多种联系^[14]。如在特发性全面性癫痫中对睡眠结构的影响最明显^[15],颞叶癫痫发作更明显,其睡眠效率降低,中途觉醒增加,快速眼动睡眠时间明显减少^[16],在夜间额叶癫痫发作中常伴有明显的觉醒和异态睡眠^[17],在全面性癫痫患者,特别是对REM睡眠影响大,全面性癫痫一旦发生在夜间至清晨,则REM睡眠可被破碎或片段化,不论原发性还是继发性的全面性癫痫,若在睡眠中发作,则可见总睡眠时间减少、REM睡眠减少、浅睡眠增加、入睡后觉醒次数增加;在West综合征可见总睡眠时间减少,REM睡眠减少。Lopez-Gomariz等^[12]认为夜间全面性发作改变了全部的睡眠结构,减少了睡眠效率和REM睡眠时间,部分性发作影响了夜间睡眠方式,尤其对快速眼动睡眠影响明显。夜间的痫性发作扰乱了睡眠结构,大多数患者可引起短暂的觉醒,这些影响看起来是很小的,但是即使是短暂的发作也会延长睡眠结构的转换,有研究显示治疗夜间痫性发作可以改善睡眠,使睡眠效率得到提升,减少了觉醒,增加了REM睡眠。

3 癫痫与睡眠障碍

癫痫患者存在一定程度的睡眠障碍,这与癫痫发作和痫样放电活动影响睡眠结构有关,从而伴发

睡眠障碍。因此癫痫患者的睡眠障碍发生率很高^[18],而且癫痫发作常常与睡眠障碍同时存在^[19],而且常常容易互相误诊^[20],不少患者以白天乏力、嗜睡和(或)夜间睡眠表浅、易醒、夜间打鼾和肢体异常活动等缺乏特异性为唯一主诉症状,经PSG检查证实除痫样放电外,均伴有睡眠结构明显紊乱易被误诊为单纯睡眠障碍或抑郁症等其他疾病,延误抗癫痫治疗。由于睡眠相关性癫痫夜间发作的特殊性,症状发生相对隐蔽,且不易观察,仅关注到患者睡眠障碍相关的临床表现,因此,对于睡眠障碍的这一类患者,除仔细向患者和患者家人询问病史,应常规行脑电图或PSG监测,以便尽早诊断和鉴别诊断。了解癫痫和睡眠障碍之间的关系,对于癫痫的治疗来说至关重要^[21],癫痫本身及其治疗都可能影响睡眠^[22],但其中部分与药物治疗是无关的^[23],Marsilio等^[24]通过PSG观察到,睡眠障碍在有过多白天睡眠并且伴有鼾声、睡眠呼吸暂停、周期性腿动、猝倒的癫痫患者中比较多见。Malow等^[25]在对63例经PSG检测的癫痫患者的回顾性研究中,发现78%的患者有阻塞性睡眠呼吸暂停,46%的患者极度嗜睡,19%的患者有夜间发作,其中1例合并发作性睡病,6例合并周期性腿动。Beran等^[26]报道了50例在睡眠实验室检测PSG的癫痫患者,54%的患者合并睡眠呼吸暂停,32%的患者合并周期性腿动,36例治疗后6例癫痫发作有显著的改善。Abad-Alegria等^[27]比较了148例有睡眠障碍的癫痫患者和100例健康对照人群的睡眠质量,对照组的睡眠质量(79%)明显好于癫痫患者(39%),但是在纠正癫痫患者的相关睡眠障碍后,二者的总睡眠时间却很相似,而且发作明显减少。

4 癫痫合并睡眠障碍的治疗

目前对癫痫的治疗已经有了深入的研究,而且取得了重大成就,但癫痫合并睡眠障碍的治疗仍在进一步研究中,Hallbook等^[28]报道生酮饮食能明显改善癫痫和睡眠质量,他还报道了对睡眠期行迷走神经兴奋治疗能减少癫痫发作,进一步提高癫痫病人的睡眠质量和生活质量^[29]。Gupta等^[30]报道了用N-乙酰-5-氧基色胺治疗能显著改善癫痫和睡眠行为。近年来,在松果体合成的褪黑激素和睡眠觉醒周期的关系受到关注,目前褪黑激素正试用于睡眠障碍综合征的治疗^[31]。

综上所述,睡眠与癫痫关系密切,癫痫发作自身导致了睡眠紊乱,通过对顽固性癫痫患者的睡眠的

研究可有效地控制其癫痫发作和改善睡眠^[32]。有效地控制癫痫发作既能改善睡眠,又能提高控制癫痫发作率。无论如何,良好的睡眠在癫痫患者的发作控制和生活质量中扮演非常重要的角色,关注癫痫发作可导致的睡眠中断和可能与之同时发生的睡眠障碍成为癫痫患者所有治疗的关键,重视癫痫患者的睡眠,对控制癫痫发作,提高癫痫患者的生活质量有着重要意义。

[参 考 文 献]

[1] Aneja S, Gupta M. Sleep and childhood epilepsy[J]. Indian J Pediatr, 2005, 72(8):697-690.

[2] Viteri C. Epilepsy and sleep[J]. An Sist Sanit Navar, 2007, 30(Suppl):107-112.

[3] Wolf P. Historical aspects of idiopathic generalized epilepsies[J]. Epilepsia, 2005, 46(Suppl):7-9.

[4] 孙素真,王铭维,冯宋怀,张凤玲,施荣富. 儿童特发性癫痫与睡眠结构的关系[J]. 第一军医大学, 2005, 25(3):354-356.

[5] Buysse DJ, Monk TH, Carrier J, Begley A. Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults [J]. Sleep, 2005, 28(11):1365-1376.

[6] Mendez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy [J]. J Clin Neurophysiol, 2001, 18(2):106-127.

[7] Zeitzer JM, Morales-Villagran A, Maidment NT, Behnke EJ, Ackerson LC, Lopez-Rodriguez F, et al. Extracellular adenosine in the human brain during sleep and sleep deprivation: an in vivo microdialysis study[J]. Sleep, 2006, 29(4):455-461.

[8] Manni R, Zambrelli E. The relationship between focal seizures and sleep: an analysis of the cyclic alternating pattern[J]. Epilepsy Res, 2005, 67(1-2):73-80.

[9] Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth[J]. Sleep, 2002, 25(8):899-904.

[10] Sokic D. Sleep and the epilepsies [J]. Glas Srp Akad Nauka, 2007, 49:83-88.

[11] Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, Zanette G, Fiaschi A. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(1):56-60.

[12] Lopez-Gomariz E, Hoyo-Rodrigo B, Rodriguez-Nieto I. The effects of epileptic seizures on sleep architecture[J]. Rev Neurol, 2004, 38(2):176-180.

[13] 黄娟,麦坚凝,王秀英,李志斌,张凤琼. 癫痫儿童发作间期全夜睡眠状况初步分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(1):6-10.

[14] Toth LA, Wang J, Bosgraaf C, Reichensperger J, Hughes LF, Faingold CL. Sleep, temperature, activity, and prolactin phenotypes of genetically epilepsy-prone rats[J]. Comp Med, 2006, 56(5):402-415.

[15] Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fine J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epi-

lepsy[J]. Epilepsia, 2005, 46(1):104-109.

[16] Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy[J]. Arch Neurol, 2000, 57(3):363-368.

[17] Terzaghi M, Sartori I, Mai R. Coupling of minor motor events and epileptiform discharges with arousal fluctuations in NFLE[J]. Epilepsia, 2008, 49(4):670-676.

[18] Peraita-Adrados R. Epilepsy and sleep-wake cycle[J]. Rev Neurol, 2004, 38(2):173-175.

[19] Walters AS. Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders[J]. Chest, 2007, 131(4):1260-1266.

[20] Oldani A, Zucconi M, Castronovo C, Ferini-Strambi L. Nocturnal frontal lobe epilepsy mis-diagnosed as sleep apnea syndrome[J]. Acta Neurol Scand, 1998, 98(1):67-71.

[21] Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea[J]. Eur Neurol, 2006, 55(2):74-79.

[22] Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo[J]. Sleep, 2005, 28(2):187-93.

[23] Cicolin A, Magliola U, Giordano A, Terreni A, Bucca C, Mutani R. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers[J]. Epilepsia, 2006, 47(1):82-85.

[24] Marsilio D, Foldvary N, Perry M, Dinner D. Sleep disorders in epileptic patients with excessive daytime sleepiness [J]. Sleep Res, 1997, 26:569.

[25] Malow BA, Fromes G, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients [J]. Neurology, 1997, 48(5):1389-1394.

[26] Beran RG, Plunkett MJ, Holland GJ. Interface of epilepsy and sleep disorders[J]. Seizure, 1999, 8(2):97-102.

[27] Abad-Alegria F, Lopez-Mallen ME, de Francisco-Maqueda P. Insomnia and somnolence in epilepsy [J]. Rev Neurol, 1997, 25(144):1171-1172.

[28] Hallbook T, Lundgren J, Rosen I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy resistant epilepsy [J]. Epilepsia, 2007, 48(1):59-65.

[29] Hallbook T, Lundgren J, Kohler S, Blennow G, Stromblad LG, Rosen I. Beneficial effects on sleep of vagus nerve stimulation in children with therapy resistant epilepsy [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2005, 9(6):399-407.

[30] Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Child Neurol, 2005, 20(2):112-115.

[31] Coppola G, Iervolino G, Mastro Simone M, La Torre G, Ruiu F, Pascotto A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial [J]. Brain Dev, 2004, 26(6):373-376.

[32] de Haas S, Otte A, de Weerd A, van Erp G, Cohen A, van Gerwen J. Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy [J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(5):473-478.

(本文编辑:吉耕中)